

セラミド保持に不可欠 表皮内の物質デルモカインの肌の保湿、抗炎症作用を発見

本研究成果のポイント：

- ◆皮膚で日常的に分泌されている物質、デルモカインの働きは未解明だったが、デルモカイン遺伝子が完全に欠損したマウスを作製することにより、機能を明らかにした。
- ◆デルモカイン欠損マウスは、皮膚の保湿機能を持つ脂質セラミドが減少し、皮膚に異常な乾燥、角化が生じる難病「魚鱗癬（ぎょりんせん）」と同様の症状を示した。また、皮膚の遺伝子の発現は、皮膚に炎症が起こる疾患「乾癬（かんせん）」とも類似した異常があった。
- ◆デルモカインは、美容成分としても知られるセラミドによる肌のバリア機能の維持に不可欠で、炎症を抑える機能もあるユニークな物質であることを突き止めた。今後、人の皮膚疾患への効果が確認される可能性がある。

デルモカインは、表皮の細胞から分泌されるタンパク質の一種で、機能はよくわかっていない。われわれのこれまでの研究で、デルモカインが表皮細胞の増殖の抑制に加え、炎症に関係する白血球の働きを抑えるなどの作用を持つことが細胞実験で明らかになっている。また、皮膚の炎症が起きた患者では増加していて、「ブレーキ役」として炎症を制御する機能が推測されていた。

今回、分子構造の違いで3種類あるマウスのデルモカイン全てを働かなくした、デルモカイン遺伝子欠損マウス^(注1)を世界で初めて作製し、解析した。このマウスは、皮膚が乾燥してうろこ状の鱗屑が広範囲に生じる、人の難病、先天性魚鱗癬^(注2)と同様の症状を示した。皮膚を調べたところ、セラミド^(注3)が減少し水分が保持できなくなり、バリア機能^(注3)が低下していた。また、表皮細胞の遺伝子の発現の分析では、魚鱗癬と同様の異常に加え、炎症による紅斑、肥厚、鱗屑などが起こる「乾癬」^(注4)のパターンとも類似。免疫刺激物質を皮膚に塗って乾癬症状を再現する実験では、遺伝子欠損マウスでは正常マウスより悪化した。

この結果、デルモカインはバリア機能維持と炎症制御という2つの異なる働きにより、皮膚を健康に保つ作用を持つユニークな分子であることが突き止められた。今後、デルモカインの働きをさらに解明することで、皮膚の乾燥と炎症を伴う病気に対する新たな治療法の発見につながる可能性がある。

〈研究の背景と経緯〉

皮膚は①外的刺激からの防御と②水分を皮膚表面に保持するためのバリア機能を有している。このバリア機能が崩れると脱水などにより致命的となることから、それを避けるため様々な機序が働くが、代償として角化異常による皮膚疾患を起こすことがある。また、バリア機能が弱まると外的刺激を強く受けて炎症が生じたり、その炎症によってさらにバリア機能が悪化したりすることも知られている。魚鱗癬、乾癬、アトピー性皮膚炎、高齢者にみられる皮膚の乾燥による湿疹などでは、バリア機能異常と炎症が認められる。中でも最もバリア機能低下が顕著なのは、遺伝子の変異で生まれつきバリア機能が障害されているのが先天性魚鱗癬である（図1）。

このような疾患の機序に関連すると考えられるバリア機能低下と炎症の相互作用の解明のために、我々は以前からデルモカインという、皮膚の最も表層に分泌されていて、糖タンパクと呼ばれるタンパク質の一種に注目してきた。この分子はその発現部位から皮膚バリアに関連していそうであり、構造上から免疫作用を持つ物質に類似しているからである。これまでの我々の検討で、デルモカインは表皮細胞の増殖を抑制し、白血球の1種である好中球が移動する作用を減弱化することがわかっている。しかし、生体内でのデルモカインの役割についてはよくわかっていない。

〈研究の内容〉

生体内でのデルモカインの機能を明らかにするために、一部構造の違いによって3種類あるデルモカインすべてを欠損したマウスを作製した。このマウスは生後数日より皮膚の乾燥、鱗屑といった魚鱗癬様の皮膚を呈し（図2）、成長とともに体毛が伸びてくると症状は消失した。また、低湿度環境では脱水によると思われる体重減少をきたし、一部のマウスは死亡した。病理や電子顕微鏡による観察でも、デルモカイン欠損マウスでは先天性魚鱗癬に似た角化異常を呈した。また、外界から内部へのバリア機能には異常はなかったものの、皮膚表面の水分を体外に逃げないように保持するバリア機能が低下していた。これを支持するように、バリアに重要な構造の脆弱性が認められ、さらに皮膚表層の脂質の定量解析においてセラミドの減少が認められた。このことから、デルモカイン欠損によって生じたセラミドの減少が、バリア構造の脆弱性やバリア機能低下に関連している可能性が示唆された。

デルモカイン欠損マウスの皮膚における遺伝子発現を解析したところ、バリア機能低下を補うようにバリア構造やバリア機能の補強に関与する分子の遺伝子群の発現が亢進していた。その発現異常は先天性魚鱗癬の皮膚だけでなく、興味深いことに乾癬の皮膚にみられる遺伝子群の変化と似ていた。そこで、体毛が生えてバリア機能に異常がみられなくなった大人のマウスに乾癬モデルを誘導した。免疫を刺激する薬剤であるイミキモドを連日塗布することで誘導される乾癬モデルでは、デルモカイン欠損マウスで紅斑、肥厚、鱗屑などの増悪がみられ（図3）、組織学的にも炎症細胞浸潤が増加していた。また、生理活性物質 IL-23 を皮内注射して誘導する乾癬モデルでも同様の悪化が認められた。一方、アトピー性皮膚炎を誘発する物質卵白アルブミンなどを反復して塗布したアトピー性皮膚炎モデルでは、デルモカイン欠損による症状の増悪はみられなかった。すなわち、デルモカインは免疫異常でもアトピー性皮膚炎にはなく、乾癬にみられる機序を抑制する可能性が示唆された。

これらの結果から、デルモカインは皮膚の脂質セラミドによるバリア機能の維持に不可欠であることが示唆された。また、もうひとつの役割として過剰な炎症、特に乾癬にみられるような免疫反応の抑制に重要な役割を有していると考えられた。このよ

うに、デルモカインは皮膚バリアや炎症病態における恒常性の維持に関与していると考えられた。

〈今後の展開〉

デルモカインが欠損するとセラミドなどの皮脂が減少する機序についてはまだわかっておらず、今後の課題と考えられる。また、デルモカインがどのように炎症を制御するのかについても、より詳細な検討が必要と思われる。

先天性魚鱗癬や乾癬は、人目がとても気になったり、皮（鱗屑）がむけて落ちることなどから苦しんでいる患者さんが多い。我々が作製したデルモカイン欠損マウスは、先天性魚鱗癬や乾癬の病態や治療を研究するうえで有用なモデル動物となる可能性がある。デルモカインを投与したり、デルモカインの機能を増強するような治療が、これらの角化異常や炎症をきたす皮膚疾患に有効性も期待される。

〈参考図〉

図 1：皮膚バリア機能異常と炎症を伴う皮膚疾患

- ・先天性魚鱗癬の症状 厚い大型の鱗屑（皮膚の表面の角質がはがれたもの）が皮膚の全面を覆っている。
- ・乾癬の皮膚症状 白色の厚い鱗屑をつけた紅色のやや隆起した発疹が多発する。



図 2：デルモカイン欠損マウスの皮膚

デルモカイン欠損マウスでは、乳児期に全身の皮膚が乾燥して、皮膚表面に鱗屑が目立つ。全身の写真と背部の拡大写真を示す。

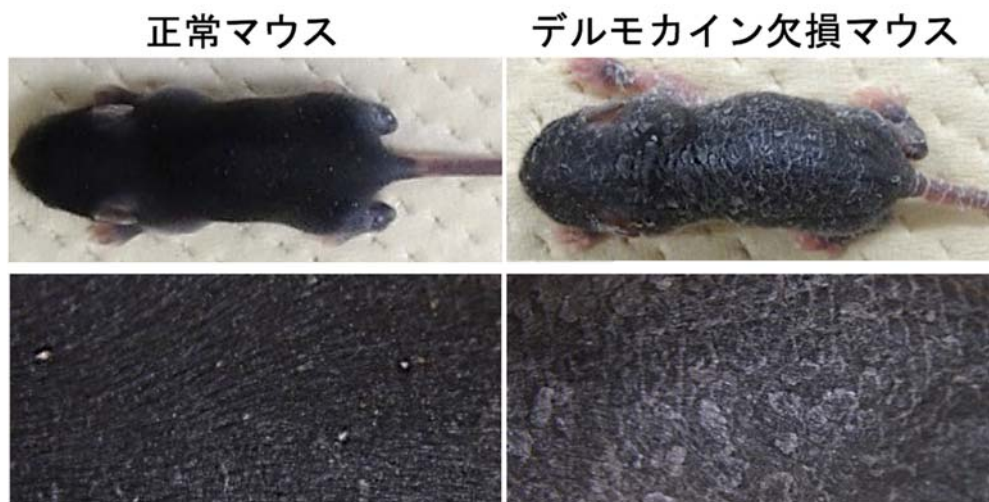


図 3：イミキモド塗布で誘導した乾癬モデルがデルモカインの欠損で悪化する
免疫を活性化する化合物イミキモドを連日マウスの皮膚に塗布すると乾癬に似た皮膚炎が生じる。デルモカイン欠損マウスでは、正常マウスに比べて乾癬様の紅斑、肥厚、鱗屑が増強した。

正常マウス



デルモカイン欠損マウス



〈用語解説〉

（注1）遺伝子欠損マウス

遺伝子操作によって、特定の遺伝子を欠損（無効化）させたマウスのこと。正常なマウスと比較して異なる点を見出すことで、欠損させた特定の分子（遺伝子産物）の生体内での役割を明らかにすることができるため、非常に有用な手段として研究に利用される。

（注2）魚鱗癬（ぎょりんせん）

皮膚の顕著なバリア機能異常が原因で、魚の鱗（うろこ）のような鱗屑（りんせつ；はがれた角質が付着したもので、フケも鱗屑のひとつ）がみられたり、それらがはがれ落ちる皮膚疾患。遺伝子異常によって生まれつき重い症状を呈する先天性魚鱗癬は、厚労省の指定難病になっている。また、生まれたときには症状がみられず、後天的に生じることもある。成長とともに軽快することが多いが、完治は難しい。レチノイドの内服や外用療法が行われるが、根治的な治療法が確立されていない。

（注3）セラミド、バリア機能

皮膚の最表層の角層では、角層細胞が積み重なって外部からの刺激や皮膚の水分を逃さないようにバリアを形成している。セラミドは、角層細胞の間のすき間に存在し、水分の保持などのバリア機能に重要な役割を有している。このため、セラミドが減少すると、皮膚は乾燥し、角層が厚くなってかたくなったり、鱗屑が目立ってくる。セラミドは、皮膚の保湿や美容目的に、化粧品にも配合される。

（注4）乾癬（かんせん）

表面に厚い白色調の鱗屑が付着した赤く隆起した大小の発疹が、全身に多発する。爪や関節にも病変を生じることがある。以前は皮膚表面の異常によると思われていたが、近年は皮膚に浸潤する白血球などによる免疫反応が症状の形成に重要と考えられている。アトピー性皮膚炎と同様にバリア機能異常がみられるが、免疫反応はアトピー性皮膚炎と大きく異なっている。国内に50万人前後の患者さんがいると推定され、外用治療のみならず、免疫異常を抑制する抗体治療や内服薬が近年使用されるようになってきたが、根治的な治療には至っていない。

〈論文タイトル〉

“Homeostatic Function of Dermokine in the Skin Barrier and Inflammation”
(日本語タイトル:「デルモカインは皮膚バリアと炎症において恒常性維持に働く」)

〈著者〉

Akira Utsunomiya, Takenao Chino, Natsuko Utsunomiya, Vu Huy Luong, Atsushi Tokuriki, Tatsuro Naganuma, Makoto Arita, Kiyoshi Higashi, Koichi Saito, Noriyuki Suzuki, Ayako Ohara, Manabu Sugai, Koji Sugawara, Daisuke Tsuruta, Noritaka Oyama, and Minoru Hasegawa

宇都宮 慧 (福井大学医学部附属病院皮膚科 医員・大学院医学系研究科 学生)
知野 剛直 (福井大学 医学部 感覚運動医学講座 皮膚科学 助教)
宇都宮夏子 (福井大学医学部附属病院皮膚科 医員・大学院医学系研究科 学生)
Vu Huy Luong (福井大学大学院医学系研究科博士課程 学生)
徳力 篤 (福井大学 医学部 感覚運動医学講座 皮膚科学 特別研究員)
永沼 達郎 (慶應義塾大学 薬学部・薬学研究科代謝生理化学講座 教授、
理化学研究所 生命医科学研究センター メタボローム研究チーム)
有田 誠 (慶應義塾大学 薬学部・薬学研究科代謝生理化学講座 教授、
理化学研究所 生命医科学研究センター メタボローム研究チーム
チームリーダー)
東 清史 (住友化学(株) 先端材料開発研究所)
斎藤 幸一 (住友化学(株) 先端材料開発研究所)
鈴木 紀之 (住友化学(株) 生物環境科学研究所)
大原 彩子 (住友化学(株) 生物環境科学研究所)
菅井 学 (福井大学 医学部 分子遺伝学 教授)
菅原 弘二 (大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 准教授)
鶴田 大輔 (大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 教授)
尾山 徳孝 (福井大学 医学部 感覚運動医学講座 皮膚科学 准教授)
長谷川 稔 (福井大学 医学部 感覚運動医学講座 皮膚科学 教授)

〈発表雑誌〉

「Journal of Investigative Dermatology (ジャーナル オブ インヴェスティゲー
ティブ ダーマトロジー)」
(日本時間: 10月25日 16時にWeb掲載予定)

〈お問い合わせ先〉

(研究に関すること)

長谷川 稔 (はせがわ みのる)、宇都宮 慧 (うつのみや あきら)
国立大学法人 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学
〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

(報道担当)

高田 史朗 (たかたしろう)、山岸 理恵 (やまぎしりえ)
国立大学法人 福井大学 総合戦略部門 広報課
〒910-8507 福井市文京 3丁目9番1号
TEL: 0776-27-9733 E-mail: sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp